

000754012

WPI Acc No: 1970-91374R/197049

Benzimidazole derivs having CNS depressant - and stimulant, sedative,  
anti-inflammatory

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 70039541	B				197049	B

Priority Applications (No Type Date): JP 6757465 A 19670907

Abstract (Basic): JP 70039541 B

Benzimidazole derivs. having CNS depressant and stimulant,  
sedative, anti-inflammatory and vasodilatory activity. Title derivs. of  
formula (I): (where A is alkylene; R1 and R2 are the same or different  
lower alkyls, lower alkenyls or aryls; R3 is H, halogen, lower alkoxy;  
R4 and R5 are same or different halogens, lower alkoxy, lower  
alkenyloxy or OH, or combined together, methylenedioxy) are prep'd. by  
reacting a cpd. of formula (II); and a cpd. of formula (III): (where X  
is H, OH, halogen, alkoxy carbonyloxy or aralkyloxy carbonyloxy, and R1-5  
are as defined above).

Derwent Class: B02

⑤ Int.CI. ⑥ 日本分類  
 C 07 d 16 E 363  
 A 61 k 16 E 38  
 30 B 4  
 30 B 53

日本国特許庁

①特許出願公告

昭45-39541

## ④特許公報

④公告 昭和45年(1970)12月12日

発明の数 1

(全4頁)

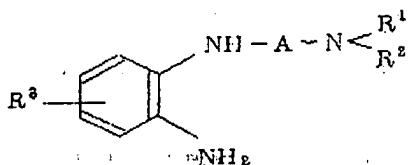
1

## ④ベンメイミダゾール誘導体の製法

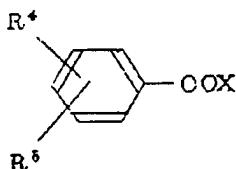
②特願 昭42-57465  
 ②出願 昭42(1967)9月7日  
 ③発明者 長谷川元  
 武藏野市中町2の25の6  
 九山裕  
 東京都杉並区和田2の35の7  
 ④出願人 吉富製薬株式会社  
 大阪市東区平野3の35  
 代表者 不破泰  
 代理人 律師 岩宮城勝

## 発明の詳細な説明

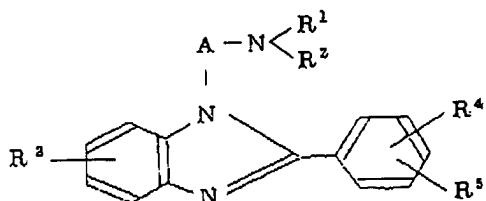
本発明は一般式



で表わされる化合物と一般式



で表わされる化合物とを縮合・閉環反応させることを特徴とする一般式



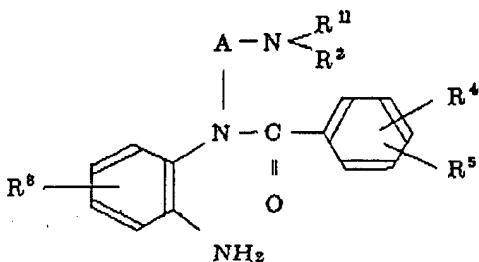
2

で表わされるベンメイミダゾール誘導体の製法に関する。

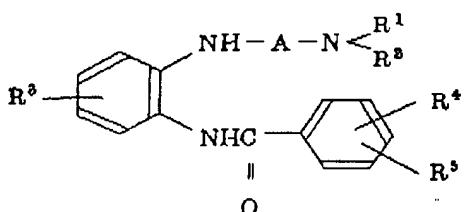
上記各式中、Aは低級アルキレン基(たとえばエチレン、プロピレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、テトラメチレンなど)を、R<sup>1</sup>・R<sup>2</sup>は同一または異なる低級アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、低級アルケニル基(たとえばプロペニル、ブチニルなど)、アリール基(たとえば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲンなどを置換分として有していてもよいフエニル)を、R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級アルコキシ基(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イノブロボキシなど)を、R<sup>4</sup>・R<sup>5</sup>は同一または異なる水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基(たとえばプロペニルオキシ基など)またはR<sup>4</sup>・R<sup>5</sup>が互いに連結してメチレンジオキシを示す。Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシ(たとえばエトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカルボニルオキシ、ベンジルオキシカルボニルオキシなど)を示す。

本発明の縮合・閉環反応は一般式(1)および(II)の化合物を、たとえば水、アルコール類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類などの溶媒中で、あるいは溶媒の不存在下に、必要により脱酸剤、縮合剤、縮合助剤の存在下にまたは酸化的条件下に、また必要により加熱することにより行われる。  
 とりわけ好ましい本発明の実施態様としては、  
 ①Xが水素の場合には、一般式(II)の化合物と一般式(III)の化合物またはその酸性亜硫酸ナトリウム付加体とを、溶媒中で直接、または酢酸第二銅、四酢酸鉛、空気-パラジウム・炭素などを加えて酸化的条件をつくり、反応させ、反応促進のため溶媒の沸点に加熱する実施法、②Xが水素以外の場合には一般式(II)および(III)の化合物を、溶媒中でビリジン、トリエチルアミン、ジエチルアニリン、

クロル炭酸アルキル、ジシクロヘキシカルボジイミドなどの脱酸剤、総合剤および総合助剤の存在下に反応させ、中間体



または



(式中各記号は前記と同意義)

を生成させ、ついで所望により溶媒を留去後に加熱して脱水閉環する実施法などがある。

かくして得られる一般式の化合物は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸などの無機酸または酢酸、シユウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、サリチル酸、安息香酸、ナフトエ酸などの有機酸塩と付加塩を形成させることができ

る。

本発明の目的化合物は中枢抑制作用、興奮作用、鎮痛作用、抗炎症作用、血管拡張作用などの薬理作用を示し、医薬として有用である。

#### 実施例 1

ピペロナールの酸性亜硫酸ナトリウム付加物 1.5 g、2-(3-ジメチルアミノプロビル)アミノ]アニリン 1.1.5 g、イソプロパノール 150 ml の溶液を 2 時間還流させる。冷却後、不溶物を濾去し、滤液に濃塩酸 1.2 ml を加えて放置すると、粗塩酸塩は結晶化する。これをイソプロパノールから再結晶すると、融点 235~237 °C の 1-(3-ジメチルアミノプロビル)-2-(3-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2  $\frac{1}{2}$  水和物 1.5.5 g が得られる。

#### 実施例 2

酸性亜硫酸ナトリウム 4 g と水 8 ml の溶液に、

2-3-ジメトキシンベンズアルデヒド 6.3 g とイソプロパノール 30 ml の溶液をかきまぜながら一挙に加え、1 時間還流させると、ペースト状になる。この酸性亜硫酸ナトリウム付加物に、2-(3-ジメチルアミノ)プロビルアミノ]-4-クロロアニリン 8 g とイソプロパノール 70 ml の溶液を加え、3 時間還流させる。以下実施例 1 と同様に処理すると、融点 124~126 °C の 1-(3-ジメチルアミノプロビル)-2-(2-10 3-ジメトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2  $\frac{1}{2}$  水和物 8.7 g が得られる。

#### 実施例 3

ピペロナール 7.5 g、2-(3-ジメチルアミノプロビル)アミノ]-4-メトキシアニリン 1.2 g、10% バラジウム・炭素 1.0 g、ベンゼン 150 ml の溶液に空気導入管より空気を吹き込みながら 4 時間還流させる。室温にて冷却後、触媒を除去し、ベンゼンを留去する。残留物に 2 規定塩酸 200 ml を加え、不溶物をエーテルで抽出する。水層に脱色炭を加え、煮沸したのち、濾過する。濾液を冷却後、無水炭酸カリウムを加えて中和し、希水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をエタノールに溶かし、濃塩酸 1.1 ml を加えて放置すると結晶が析出する。これをエタノールから再結晶すると、融点 230~232 °C の 1-(3-ジメチルアミノプロビル)-2-(3-メチレンジオキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール 9.3 g が得られる。

#### 実施例 4

-3-メトキシ-4-エトキシンベンズアルデヒド 1.1.5 g、2-(3-ジメチルアミノプロビル)アミノ]アニリン 9.7 g、エタノール 300 ml の溶液を 2 時間還流させ、ついで酢酸第 2 銅 2.5 g と水 250 ml の溶液を加え、さらに 1 時間還流させる。冷却後、反応液に硫化水素ガスを導入し飽和させる。硫化銅を濾去し、滤液に脱色炭を加えて濾過し、滤液を濃縮する。残留物に希塩酸を加えて溶かし、不溶物をエーテルで抽出して除く。水層に脱色炭を加えて煮沸後、濾過し、滤液を濃縮する。残留物をイソプロパノールから再結晶すると、融点 167~169 °C の 1-(3-ジメチルアミノプロビル)-2-(3-メトキシ-4-エトキシンフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸

塩・ $2\frac{3}{4}$ 水和物 19.2g が得られる。

## 実施例 5

2-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ]アニリン 10g とクロロホルム 150ml の溶液に、3・4-ジクロロベンゾイルクロライド 12.5g とクロロホルム 50ml 溶液を 0℃ 以下で滴下し、一夜放置する。クロロホルム層を希水酸化ナトリウム水浴物、ついで水で洗い、乾燥後クロロホルムを留去する。残留物を油浴中 140~160℃ で 4 時間ついで 200℃ で 1 時間保持する。冷却 10 後、イソプロパノール 150ml を加えて溶かし、濃塩酸 1ml を加えると塩酸塩となる。イソプロパノールから再結晶すると、融点 155~157℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3・4-ノクロロフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・1  $\frac{1}{2}$  水和物 4.8g が得られる。

## 実施例 6

ビペロニル酸 17g、トリエチルアミン 13g、クロロホルム 80ml の溶液に、クロロ炭酸エチル 13g とクロロホルム 50ml の溶液を 0℃ 以下で 20 滴下する。室温で 5 時間放置後、2-(2-ジエチルアミノエチル)アミノ]アニリン 22g とクロロホルム 70ml の溶液を 5℃ 以下で滴下し、一夜放置する。クロロホルム層を水洗、乾燥後、クロロホルムを留去し、残留物を 160℃ で 1 時間 25 保持し、ついで減圧蒸留すると、沸点 200~203℃ / 0.17mmHg の 1-(2-ジエチルアミノエチル)-2-(3・4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール 13.8g が得られる。

## 実施例 7

3・4-ジメトキシ安息香酸 20g、ジンクロヘキシルカルボジイミド 22g、ビリジン 100 ml の溶液に、2-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ]アニリン 20g とビリジン 100ml 35 の溶液を冷却下に加え、室温で一夜放置する。さらに 8 時間還流後、ビリジンを留去し、残渣に 1 規定塩酸 300ml を加え、不溶のジンクロヘキシル尿素を濾去する。濾液をアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥、濃縮後、残留物 40 をイソプロパノールに溶かし、濃塩酸 20ml を加えて塩酸塩とする。イソプロパノールから再結晶すると、融点 150~152℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3・4-ジメトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2  $\frac{1}{2}$  水和物 4.5g が得られる。

2  $\frac{1}{2}$  水和物 19.9g が得られる。

本発明方法によると、さらにたとえば次の化合物が得られる。

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2・4-ジヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2 水和物

融点: 194~196℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3・4-ジヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2 水和物

融点: 212~215℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・3  $\frac{3}{4}$  水和物

融点: 129~131℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・3 水和物

融点: 104~106℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール・2  $\frac{1}{4}$  水和物

融点: 253~255℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・1  $\frac{1}{4}$  水和物

融点: 22.0~22.2℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2・3-ジメトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・3  $\frac{1}{8}$  水和物

融点: 62~66℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-メトキシ-4-アリルオキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2  $\frac{1}{2}$  水和物

融点: 142~145℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-メトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2  $\frac{1}{2}$  水和物

融点: 113.5~115.5℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3・4-メチレンジオキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2  $\frac{1}{2}$  水和物

融点: 22.0~22.2℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2・4-ジヒドロキシフェニル)-6-クロロシフエニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2 水和物

7

## ベンズイミダゾール・2塩酸塩・3水和物

融点: 187~189°C

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-

(3・4-ジヒドロキシフェニル)-6-クロロ

ベンズイミダゾール・2塩酸塩・3 $\frac{1}{4}$ 水和物

融点: 223~225°C

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-

(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-

-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・2 $\frac{1}{2}$ 水和物

融点: 149~150°C

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-

(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-

-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・2水和物

融点: 247~250°C

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-

(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-6-

-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・2 $\frac{1}{4}$ 水和物

融点: 230~232°C

1-(3-ジメチルアミノ-2-メチルプロピ

ル)-2-(3・4-メチレンジオキシフェニル)20

## ベンズイミダゾール

沸点: 193~201°C / 0.1 mmHg

1-(3-ジエチルアミノ-2-メチルプロピ

ル)-2-(3-メトキシ-4-アリルオキシフ

エニル)ベンズイミダゾール

沸点: 203~215°C / 0.13 mmHg

1-(4-ジプロピルアミノブチル)-2-

(3-メトキシ-4-エトキシフェニル)ベンズ

## イミダゾール

沸点: 188~196°C / 0.08 mmHg

1-(2-ジエチルアミノ-1-メチルエチル)

-2-(3・4-メチレンジオキシフェニル)ベ

## ンズイミダゾール

沸点: 188~198°C / 0.13 mmHg

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-

(3・4-ジメトキシフェニル)ベンズイミダゾ

## ール

沸点: 197~201°C / 0.17 mmHg

1-(3-ジアリルアミノプロピル)-2-

(3・4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイ

## ミダゾール

沸点: 205~215°C / 0.13 mmHg

1-(3-ジフェニルアミノプロピル)-2-

(3・4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイ

## ミダゾール

沸点: 75~78°C

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-

(3・4-ジメトキシフェニル)ベンズイミ

## ダゾール

5 融点: 51~56°C

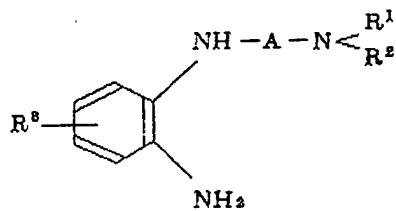
1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-

(3-メトキシ-4-エトキシフェニル)ベンズイミ

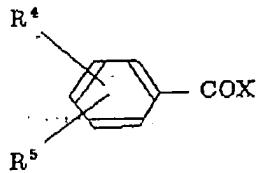
## ダゾール

## 10 特許請求の範囲

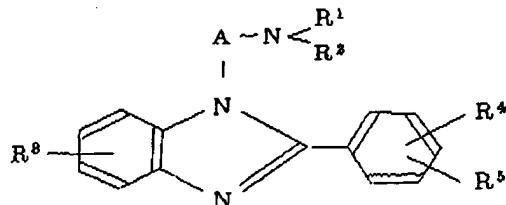
## 1 一般式



(式中、Aは低級アルキレン基を、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または異なるて低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基を、R<sup>9</sup>は水素、ハロゲン、低級アルコキシ基を示す。)で表わされる化合物と一般式



30 [式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は同一または異なるて水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基またはR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>が互いに連結してメチレンジオキシを示す。Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式



(式中各記号は前記と同意義を示す。)で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製法。